

对数据进行 t 检验、重复测量方差分析、LSD- t 检验。结果 rhGM-CSF + SD-Ag 组创面换药时的疼痛评分为 (2.4 ± 1.7) 分, 显著低于 SD-Ag 组的 (5.0 ± 2.1) 分 ($t = -8.741, P < 0.01$)。伤后 8、14、21、28 d, rhGM-CSF + SD-Ag 组创面愈合率分别为 $(34.4 \pm 3.7)\%$ 、 $(75.3 \pm 12.7)\%$ 、 $(95.2 \pm 9.1)\%$ 、 $(100.0 \pm 9.6)\%$, 高于 SD-Ag 组的 $(26.8 \pm 8.2)\%$ 、 $(49.6 \pm 13.2)\%$ 、 $(86.0 \pm 14.9)\%$ 、 $(95.8 \pm 2.0)\%$ (t 值分别为 4.627、7.685、2.886、2.346, $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。rhGM-CSF + SD-Ag 组创面完全愈合时间为 (16 ± 5) d, 较 SD-Ag 组的 (20 ± 7) d 明显缩短 ($t = -2.595, P < 0.05$)。结论 rhGM-CSF 联合 SD-Ag 换药治疗深 II 度硝火烧伤优于单纯使用 SD-Ag, 能缩短创面愈合时间, 提高创面愈合率, 减轻换药时患者的疼痛程度, 值得在治疗深 II 度硝火烧伤患者中推广。

【关键词】 烧伤; 粒细胞巨噬细胞集落刺激因子, 重组; 磺胺嘧啶银; 创面修复

重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (rhGM-CSF) 凝胶具有预防严重口腔黏膜炎以及促进老年人慢性下肢溃疡愈合的作用。近年来, 该制剂开始应用于烧伤领域。研究表明, rhGM-CSF 具有促进大鼠深 II 度烫伤创面坏死组织脱落, 有效促进创缘皮肤组织及残存毛囊增生修复的作用^[1]; 将其应用于临床深 II 度早期创面的治疗, 也取得了良好效果并体现了较好的安全性^[2-3]。本研究进一步深入观察 rhGM-CSF 联合磺胺嘧啶银 (SD-Ag) 治疗深 II 度硝火烧伤创面的临床效果。

1 对象与方法

1.1 主要材料来源

SD-Ag (国药准字 H43020197) 购自长沙市湖南尔康制药股份有限公司, 外用 rhGM-CSF 凝胶 (国药准字 S20080003) 由长春金赛药业有限责任公司提供。脱脂纱布块 [豫食药监械 (准) 字 2011 第 2640344 号]、医用棉垫 [豫食药监械 (准) 字 2011 第 2660002 号] 由新乡市康民卫材开发有限公司提供。标准透明方格胶片由嘉兴市致敦贸易有限公司提供。

1.2 入选及排除标准

入选标准: 硝火烧伤后 24 h 内入院, 年龄 18 ~ 65 岁, 性别不限, 烧伤总面积小于 41% TBSA, 致伤部位包含双下肢, 且各下肢深 II 度面积大于 1% TBSA。排除标准: 非硝火烧伤患者, 近期参加其他新药临床试验者, 对 rhGM-CSF 有过敏病史者, 患有精神疾病者。

1.3 临床资料

笔者单位 2011 年 8 月—2012 年 8 月收治的 30 例深 II 度硝火烧伤患者入选, 其中男 17 例、女 13 例, 年龄 21 ~ 59 (39 ± 11) 岁, 烧伤部位包含躯干、四肢、面部, 烧伤总面积 11% ~ 41% [$(26 \pm 8)\%$] TBSA。本临床试验方案为多中心研究中的一部分, 征得医学伦理委员会批准, 批准文号为上海交通大学医学院发 (2010) 伦审第 (65) 号, 患者均签署知情同意书。

1.4 分组方法及创面处理

按照部位对称、深度相同、面积相近等同体对照原则, 将每例患者创面分为 rhGM-CSF + SD-Ag 组和 SD-Ag 组。首次清创在患者入院后 1 h 内完成, 若创面感染, 在进行创面清创的同时联合使用抗菌药物。SD-Ag 组创面常规清创后用生理盐水清洗, 用 10 g/L SD-Ag 混悬液浸润的消毒脱脂纱布块

包扎, 外用医用棉垫包扎绷带固定, 隔日换药至创面愈合。rhGM-CSF + SD-Ag 组创面常规清创后用生理盐水清洗, 均匀涂抹 10 μ g/g rhGM-CSF 凝胶剂, 约每 10 cm \times 10 cm 大小创面上涂抹 10 g, 再用 10 g/L SD-Ag 混悬液浸润的消毒脱脂纱布块包扎, 外用医用棉垫包扎绷带固定, 隔日换药直至创面愈合。

1.5 观察指标

1.5.1 换药时疼痛程度 记录换药时患者的主诉疼痛并用视觉模拟评分法评分。0 分表示无痛; 大于 0 分且小于或等于 3 分表示轻微疼痛, 可以忍受; 大于 3 分且小于或等于 6 分表示疼痛明显, 不能忍受, 睡眠受干扰; 大于 6 分且小于或等于 10 分表示疼痛剧烈, 不能忍受, 需用镇痛药物, 睡眠受严重干扰可伴有自主神经紊乱或被动体位。

1.5.2 创面愈合率 伤后 8、14、21、28 d, 采用标准透明方格胶片测量创面面积, 创面愈合率 = (治疗前创面面积 - 各时相点创面面积) \div 治疗前创面面积 \times 100%。

1.5.3 创面完全愈合时间 记录 2 组创面完全上皮化的时间。

1.6 统计学处理

部分数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS 17.0 统计软件进行处理, 对计量资料行 t 检验、重复测量方差分析, 进一步分析行 LSD- t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 换药时疼痛程度

rhGM-CSF + SD-Ag 组创面换药时疼痛评分为 (2.4 ± 1.7) 分, 显著低于 SD-Ag 组的 (5.0 ± 2.1) 分 ($t = -8.741, P < 0.01$)。

2.2 创面愈合率

伤后 8、14、21、28 d, rhGM-CSF + SD-Ag 组创面愈合率均显著高于 SD-Ag 组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 见表 1。

2.3 创面完全愈合时间

rhGM-CSF + SD-Ag 组创面完全愈合时间为 (16 ± 5) d, 较 SD-Ag 组的 (20 ± 7) d 显著缩短 ($t = -2.595, P < 0.05$)。

2.4 典型案例

患者男, 34 岁, 硝火烧伤后 1 h 入院, 诊断为: (1) 双手及双下肢深 II 度硝火烧伤, 面积 38% TBSA。 (2) 低血容量性休

表 1 患者 2 组创面不同时相点创面愈合率比较(%, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 创面数(个) | 伤后 8 d | 伤后 14 d | 伤后 21 d | 伤后 28 d |
|--------------------|--------|------------|-------------|-------------|-------------|
| rhGM-CSF + SD-Ag 组 | 30 | 34.4 ± 3.7 | 75.3 ± 12.7 | 95.2 ± 9.1 | 100.0 ± 9.6 |
| SD-Ag 组 | 30 | 26.8 ± 8.2 | 49.6 ± 13.2 | 86.0 ± 14.9 | 95.8 ± 2.0 |
| <i>t</i> 值 | | 4.627 | 7.685 | 2.886 | 2.346 |
| <i>P</i> 值 | | <0.01 | <0.01 | <0.05 | <0.05 |

注:rhGM-CSF 为重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子,SD-Ag 为磺胺嘧啶银;2 组处理因素主效应, $F = 56.747$, $P < 0.01$;时间因素主效应, $F = 601.099$, $P < 0.01$;两者交互作用, $F = 13.356$, $P < 0.01$; *t* 值、*P* 值为组间各时相点比较所得



图 1 重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(rhGM-CSF)凝胶和/或磺胺嘧啶银(SD-Ag)治疗深 II 度硝火烧伤患者创面。a. 入院时 SD-Ag 组(左下肢)与 rhGM-CSF + SD-Ag 组(右下肢)创面可见水疱皮,创基苍白;b. 伤后 12 d 换药时,SD-Ag 组创面纱布较 rhGM-CSF + SD-Ag 组创面纱布与组织黏附更牢固,完全清除困难,清理时出血;c. rhGM-CSF + SD-Ag 组创面伤后 19 d 愈合;d. SD-Ag 组创面伤后 23 d 愈合

克。入院后立即行抗休克治疗,应用哌拉西林/舒巴坦抗感染,将左下肢设为 SD-Ag 组,右下肢设为 rhGM-CSF + SD-Ag 组,2 组处理方法同 1.4。创面换药治疗期间,依据创面分泌物微生物培养结果更换抗生素。换药时 SD-Ag 组创面疼痛较 rhGM-CSF + SD-Ag 组明显;rhGM-CSF + SD-Ag 组创面于伤后 19 d 愈合,SD-Ag 组创面于伤后 23 d 愈合。见图 1。患者住院 27 d 后痊愈出院。

3 讨论

目前临床广泛应用的烧伤创面外用药物是 SD-Ag,但 SD-Ag 粉的收敛作用使深 II 度创面坏死组织易干燥、形成痂皮,换药时内敷料与创面黏附较紧易损伤上皮使得创面出血增多,加重患者换药时痛苦。rhGM-CSF 是一种作用广泛的具有多重活性的细胞因子,主要由体内激活的 T 淋巴细胞、单核巨噬细胞等产生,可以通过调节巨噬细胞^[4]、中性粒细胞、内皮细胞、上皮细胞及 Fb 的增殖和活化促进创面愈合。rhGM-CSF 可由一系列参与创面修复过程的细胞合成分泌,且 rhGM-CSF 可增强多种创面必需细胞的功能。

硝火烧伤爆炸现场致伤环境复杂,常有建筑物倒塌,环境相对密闭,瞬时温度高,多伴有合并伤。一般深 II 度烧伤创面常常保留水疱皮或推迟清理,有助于保护创面避免加深。但硝火烧伤时因爆炸物所含化学成分多伴有毒性且易与皮肤黏附,需在休克稍有纠正后彻底清理创面表层黏附物,若推迟清理会对后期创面处理造成不利影响。硝火烧伤治疗药物的选择也极其重要,如选择不当将导致创面加深,救治难度增大。

本研究中观察到,换药时 rhGM-CSF + SD-Ag 组创面疼痛

程度减轻,创面愈合率、创面愈合时间明显优于 SD-Ag 组,原因可能为:(1)rhGM-CSF 凝胶作为一种多环节作用的生长因子,可以活化损伤局部的巨噬细胞和中性粒细胞,有效启动修复过程,促进创伤修复的连锁反应。(2)rhGM-CSF 凝胶有很强的液体吸收能力,凝胶膨胀后形成湿润环境,加之多种细胞因子的参与,有利于促进痂皮溶解,同时利于皮岛再生启动后皮片扩展,pH 值为中性或微酸性的密闭环境有利于抑制细菌生长。(3)凝胶剂无色透明,易于观察。(4)凝胶形成的独立隔离层,使得伤口渗液与创面不粘连,避免新生肉芽组织皮岛再次机械性损伤,同时减轻患者换药时痛苦。

综上所述,采用 rhGM-CSF 凝胶联合 SD-Ag 处理深 II 度硝火烧伤创面优于单纯使用 SD-Ag,在换药过程中受试者疼痛程度减轻,可有效加快创面愈合速度,明显缩短创面愈合时间,该治疗方案值得在临床上进一步推广应用。

参考文献

- [1] 刘波,杨永华,吴志谷,等.不同剂量 rhGM-CSF 凝胶促进大鼠深 II 度烧伤创面愈合的实验研究[J].感染、炎症、修复,2010,11(2):71-75.
- [2] 王志勇,张勤,廖镇江,等.重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子对深 II 度烧伤创面的治疗作用[J].中华烧伤杂志,2008,24(2):107-110.
- [3] 陈炯,韩春茂,陈国贤,等.重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子凝胶剂促进深 II 度烧伤愈合[J].中华创伤杂志,2008,24(3):224-227.
- [4] 薛亮,刘旭盛.巨噬细胞在创面愈合中的作用研究进展[J].中华烧伤杂志,2013,29(1):62-64.

(收稿日期:2013-08-01)

(本文编辑:谢秋红)